

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

0283-0192 PUSI
10/827, 294
APRIL 20, 2004
BIRCH, STEWART, KOLASCH &
BIRCH, LLP
(703) 205-8000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2001年10月22日

出願番号 Application Number: 特願2001-324029

[ST. 10/C]: [JP 2001-324029]

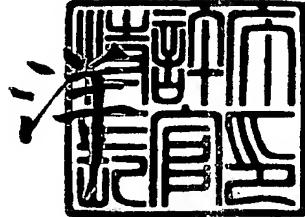
願人 Applicant(s): 田辺製薬株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2004年 9月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川





【書類名】 特許願
【整理番号】 A00-4772
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D211/00
C07D233/00
C07D239/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市都島区片町2丁目1番30号1001
【氏名】 久保 彰

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市赤大路町41番1号 ツインコート高槻1
10号
【氏名】 今城 律雄

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県三田市すずかけ台4丁目6番地3番館602号
【氏名】 櫻井 宏明

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区野中北2丁目1番16号
【氏名】 三好 英孝

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸2丁目3番8-422号
【氏名】 小笠原 明人

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市東太田1丁目1番215号
【氏名】 平松 元

【特許出願人】

【識別番号】 000002956
【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100076923

【弁理士】

【氏名又は名称】 箕浦 繁夫

【電話番号】 06-6300-2726

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9707174

【プルーフの要否】 要

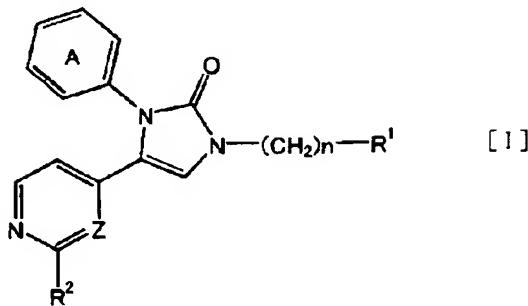
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規4-イミダゾリン-2-オン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 [I]

【化1】



(式中、環Aは、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシル基、置換されていてもよいアミノ基、及び置換されていてもよいカルバモイル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいベンゼン環を表し、

nは、0、1、2、3、又は4を表し、

R¹は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、又は置換されていてもよい複素環式基を表し、

Zは、CH、又はNを表し、

R²は、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶、又は-CHR⁷R⁸を表し、

R³～R⁸は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルカノイル基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシオキサリル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい

シクロ低級アルキル基置換カルボニル基、置換されていてもよいフェニル基置換カルボニル基、又は置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基を表す。)

で示される化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】環Aが、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシリル基、及び置換されていてもよいアミノ基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

nが、0、又は1であり、

R¹が、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、又は置換されていてもよい複素環式基であり、

Zが、C H、又はNであり、

R²が、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶、又は-CHR⁷R⁸であり、

R³～R⁸が、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシリル基、置換されていてもよい低級アルカノイル基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシオキサリル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基置換カルボニル基、又は置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】環Aが、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、及びアミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

nが、0、又は1であり、

R¹が、（1）水素原子、（2）低級アルキル基（該低級アルキル基は、フェニル基で置換されていてもよい）、（3）シクロ低級アルキル基〔該シクロ低級アルキル基は、次の(i)～(iii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい

：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基（該低級アルコキシル基は、低級アルコキシル基で置換されていてもよい）、及び(iii)アミノ基】、(4)フェニル基【該フェニル基は、次の(i)～(vi)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ハロゲン原子、(ii)低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、及びフェニルスルホニル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、(iii)シアノ基、(iv)低級アルコキシル基、(v)アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、及び(vi)複素環式基置換カルボニル基】、又は(5)複素環式基（該複素環式基は、低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい）であり、

Zが、CH、又はNであり、

R²が、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶、又は-CHR⁷R⁸であり、

R³～R⁸が、互いに独立して、(1)水素原子、(2)低級アルキル基【該低級アルキル基は、次の(i)～(vii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基、(iii)アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、(iv)低級アルコキシカルボニル基、(v)シクロ低級アルキル基、(vi)フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシル基、及びモルホリニルカルボニル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、及び(vii)複素環式基（該複素環式基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）】、(3)低級アルケニル基、(4)低級アルコキシル基、(5)低級アルカノイル基【該低級アルカノイル基は、次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基、(iii)アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基及び低級アルカノイル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、及び(iv)低級アルコキシカルボニル基】、(6)カルバモイル基（該カルバモイル基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、(7)低級アルコキシオキサリル基、(8)シクロ低級アルキル基（該シクロ低級アルキル基は、ハロゲン原子及びヒドロキシル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、(

9) 複素環式基〔該複素環式基は、次の(i)及び(ii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)低級アルキル基（該低級アルキル基は、フェニル基で置換されていてもよい）、及び(ii)低級アルコキシカルボニル基〕、(10) シクロ低級アルキル基置換カルボニル基（該シクロ低級アルキル基は、ヒドロキシル基及びアミノ基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、又は(11) 複素環式基置換カルボニル基である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】環Aが、ハロゲン原子及び低級アルコキシル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

nが、0、又は1であり、

R¹が、(1) 水素原子、(2) シクロ低級アルキル基〔該シクロ低級アルキル基は、次の(i)～(iii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基（該低級アルコキシル基は、低級アルコキシル基で置換されていてもよい）、及び(iii)アミノ基〕、(3) フェニル基〔該フェニル基は、次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ハロゲン原子、(ii)低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、(iii)シアノ基、及び(iv)低級アルコキシル基〕、又は(4) 複素環式基であり、

Zが、C H、又はNであり、

R²が、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、又は-COR⁶であり、

R³～R⁶が、互いに独立して、(1) 水素原子、(2) 低級アルキル基〔該低級アルキル基は、次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基、(iii)低級アルコキシカルボニル基、(iv)フェニル基（該フェニル基は、低級アルコキシル基で置換されていてもよい）、及び(v)複素環式基〕、(3) 低級アルケニル基、(4) 低級アルコキシル基、(5) 低級アルカノイル基〔該低級アルカノイル基は、次の(i)及び(ii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)アミノ基（該アミノ基は、低級アルカノイル基で置換されていてもよい）、及び(ii)低級アルコキシカルボニル基〕、(6) シクロ低級アルキル基（該シクロ低級アルキル基は、ヒ

ドロキシル基で置換されていてもよい)、(7)複素環式基〔該複素環式基は、次の(i)及び(ii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい:(i)低級アルキル基(該低級アルキル基は、フェニル基で置換されていてもよい)、及び(ii)低級アルコキシカルボニル基〕、(8)シクロ低級アルキル基置換カルボニル基(該シクロ低級アルキル基は、ヒドロキシル基及びアミノ基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、又は(9)複素環式基置換カルボニル基である、請求項3記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な、新規な4-イミダゾリン-2-オン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

マイトジエン活性化蛋白質(MAP)キナーゼは、蛋白質を構成する特定のセリン又はトレオニンのヒドロキシル基にアデノシン三リン酸(ATP)の γ -リン酸基を転移する、セリン-トレオニンキナーゼの一種であり、細胞外信号に対する様々な細胞応答に関与している。p38MAPキナーゼは、MAPキナーゼのホモログとしてクローニングされた、約38kDaの蛋白質である。

【0003】

p38MAPキナーゼは、腫瘍壞死因子 α (TNF- α)、インターロイキン1(IL-1)等の炎症性サイトカインや、紫外線照射等のストレス刺激などによって活性化される。また、p38MAPキナーゼは、様々な転写因子群及びキナーゼ群を基質とするが、これらの転写因子群及びキナーゼ群は、p38MAPキナーゼによって活性化されることにより、炎症性サイトカイン等の炎症反応に関わる様々な蛋白質に関して、その転写促進・転写後調節(mRNAの安定化及び蛋白翻訳促進)・蛋白安定化等に寄与することが明らかとなっている。これらのことから、p38MAPキナーゼは、炎症性サイトカインの産生や受容体シグナル伝達の制御などを通じて各種の炎症反応等に深く関与しており、p38MAPキナーゼ

の阻害剤は、炎症性疾患など様々な疾患の治療薬となる可能性が高いと考えられている。

【0004】

p38 MAPキナーゼの阻害剤としては、特表2000-503304号公報にイミダゾール誘導体が、特開2001-114690号公報に1, 3-チアゾール誘導体が、特開2001-114779号公報に1, 3-チアゾール誘導体及び1, 3-オキサゾール誘導体が、Expert Opinion on Therapeutic Patents (2000) 10(1):25-37にイミダゾール誘導体、ピロール誘導体、フラン誘導体、3-ピラゾリン-5-オン誘導体、ピラゾール誘導体及びチオフェン誘導体等が、それぞれ記載されている。しかし、これらのいずれにも、4-イミダゾリン-2-オン誘導体は一切記載されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れたp38 MAPキナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な、新規な4-イミダゾリン-2-オン誘導体を提供するものである。

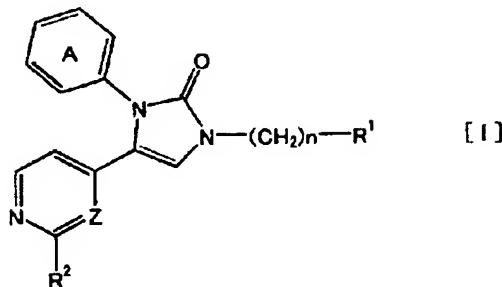
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式 [I]

【0007】

【化2】



【0008】

(式中、環Aは、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよい低級アルキル

基、置換されていてもよい低級アルコキシル基、置換されていてもよいアミノ基、及び置換されていてもよいカルバモイル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいベンゼン環を表し、

nは、0、1、2、3、又は4を表し、

R¹は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、又は置換されていてもよい複素環式基を表し、

Zは、CH、又はNを表し、

R²は、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶、又は-CHR⁷R⁸を表し、

R³～R⁸は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルカノイル基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシオキサリル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基置換カルボニル基、置換されていてもよいフェニル基置換カルボニル基、又は置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基を表す。

)

で示される化合物又はその薬理的に許容しうる塩に関するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明の目的化合物【I】における環A上の置換基が、置換されていてもよい低級アルキル基である場合、該低級アルキル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。該低級アルキル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0010】

環A上の置換基が、置換されていてもよい低級アルコキシル基である場合、該

低級アルコキシル基上の置換基としては、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。該低級アルコキシル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0011】

環A上の置換基が、置換されていてもよいアミノ基である場合、該アミノ基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基（該低級アルキル基は、アルコキシル基、アミノ基、及びカルボキシル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい）、低級アルカノイル基等が挙げられる。該アミノ基は、例えば上記置換基を、1又は2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0012】

環A上の置換基が、置換されていてもよいカルバモイル基である場合、該カルバモイル基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基等が挙げられる。該カルバモイル基は、例えば上記置換基を、1又は2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0013】

本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が、置換されていてもよい低級アルキル基である場合、該低級アルキル基上の置換基としては、例えば、低級アルキニル基、シアノ基、低級アルコキシル基、アミノ基（該アミノ基は、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。該低級アルキル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0014】

R¹が、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基である場合、該シクロ低級アルキル基上の置換基としては、例えば、（1）ヒドロキシル基、（2）低級アルコキシル基（該低級アルコキシル基は、1～3個の低級アルコキシル基で置換されていてもよい）、（3）アミノ基〔該アミノ基は、次の(i)～(v)より成る

群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい：(i)低級アルキル基、(ii)低級アルカノイル基、(iii)低級アルコキシカルボニル基、(iv)カルバモイル基〔該カルバモイル基は、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよい〕、及び(v)低級アルキルスルホニル基〕、(4)カルボキシリ基等が挙げられる。該シクロ低級アルキル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0015】

R^1 が、置換されていてもよいフェニル基である場合、該フェニル基上の置換基としては、例えば、(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ基、(3)低級アルキル基〔該低級アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基、及びフェニルスルホニル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい〕、(4)低級アルケニル基、(5)シアノ基、(6)ヒドロキシル基、(7)低級アルコキシル基〔該低級アルコキシル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、フェニル基、及びモルホリニルカルボニル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい〕、(8)アミノ基〔該アミノ基は、次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい：(i)低級アルキル基、(ii)低級アルカノイル基、(iii)カルバモイル基〔該カルバモイル基は、低級アルキル基及び低級シクロアルキル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい〕、及び(iv)低級アルキルスルホニル基〕、(9)低級アルカノイル基、(10)カルボキシル基、(11)低級アルコキシカルボニル基、(12)カルバモイル基〔該カルバモイル基は、次の(i)及び(ii)より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい：(i)低級アルキル基〔該低級アルキル基は、1～3個のヒドロキシル基で置換されていてもよい〕、及び(ii)シクロ低級アルキル基〕、(13)低級アルキルチオ基、(14)低級アルキルスルフィニル基、(15)低級アルキルスルホニル基、(16)フェニル基、(17)テトラゾリル基、(18)複素環式基置換カルボニル基〔該複素環式基は、

低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい)等が挙げられる。R¹が置換されていてもよいフェニル基である場合、該フェニル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0016】

なお、R¹が複素環式基置換カルボニル基で置換されたフェニル基である場合、該複素環式基置換カルボニル基としては、例えば、一部又は全部が飽和してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基で置換されたカルボニル基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の含窒素脂肪族複素環式基で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基等が挙げられる。

【0017】

R¹が、置換されていてもよい複素環式基である場合、該複素環式基としては、例えば、一部又は全部が飽和してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、フリル基、テトラヒドロフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、シアノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルカノイル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基(該カルバモイル基は、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよい)、低級アルキルスルホニル基、フェニル基等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0018】

本発明の目的化合物〔I〕におけるR³～R⁸が、置換されていてもよい低級アルキル基である場合、該低級アルキル基上の置換基としては、例えば、(1)ヒドロキシル基、(2)低級アルコキシル基、(3)アミノ基(該アミノ基は、低級アルキル基、低級アルカノイル基、及び低級アルキルスルホニル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個ので置換されていてもよい)、(4)低級アルコキシカルボニル基、(5)シクロ低級アルキル基(該シクロ低級アルキル基は、ヒドロキシル基、アミノ基、及びカルボキシル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい)、(6)フェニル基〔該フェニル基は、次の(i)～(vi)より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい：(i)ハロゲン原子、(ii)低級アルコキシル基、(iii)アミノ基(該アミノ基は、低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい)、(iv)低級アルコキシカルボニル基、(v)カルバモイル基、及び(vi)モルホリニルカルボニル基〕、(7)複素環式基〔該複素環式基は、次の(i)～(v)より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい：(i)低級アルキル基(該低級アルキル基は、1～3個のヒドロキシル基で置換されていてもよい)、(ii)ヒドロキシル基、(iii)アミノ基、(iv)低級アルコキシカルボニル基、及び(v)カルバモイル基〕等が挙げられる。R³～R⁸が置換されていてもよい低級アルキル基である場合、該低級アルキル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0019】

なお、R³～R⁸が複素環式基で置換された低級アルキル基である場合、該複素環式基としては、例えば、一部又は全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、モルホリニル基、チエニル基等が挙げられる。

【0020】

R³～R⁸が、置換されていてもよいアミノ基である場合、該アミノ基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、及び複素環式基より成る群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい）、シクロ低級アルキル基（該シクロ低級アルキル基は、1～3個のヒドロキシル基で置換されていてもよい）、複素環式基等が挙げられる。該アミノ基は、例えば上記置換基を、1又は2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0021】

なお、R³～R⁸が複素環式基置換低級アルキル基で置換されたアミノ基である場合、該複素環式基としては、例えば、一部又は全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。

【0022】

また、R³～R⁸が複素環式基で置換されたアミノ基である場合、該複素環式基としては、例えば、一部又は全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジル基等が挙げられる。

【0023】

R³～R⁸が、置換されていてもよい低級アルカノイル基である場合、該低級アルカノイル基上の置換基としては、例えば、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基及び低級アルカノイル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい）、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。該低級アルカノイル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は

同一又は異なっていてもよい。

【0024】

R³～R⁸が、置換されていてもよいカルバモイル基である場合、該カルバモイル基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、複素環式基等が挙げられる。該カルバモイル基は、例えば上記置換基を、1又は2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0025】

なお、R³～R⁸が複素環式基で置換されたカルバモイル基である場合、該複素環式基としては、例えば、一部又は全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジル基等が挙げられる。

【0026】

R³～R⁸が、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基である場合、該シクロ低級アルキル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、1～3個のヒドロキシル基で置換されていてもよい）、ヒドロキシル基、アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルスルホニル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基（該カルバモイル基は、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、及び複素環式基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい）等が挙げられる。R³～R⁸が置換されていてもよいシクロ低級アルキル基である場合、該シクロ低級アルキル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0027】

なお、R³～R⁸が複素環式基置換カルバモイル基で置換されたシクロ低級アル

キル基である場合、該複素環式基としては、一部又は全部が飽和してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジル基等が挙げられる。

【0028】

$R^3 \sim R^8$ が、置換されていてもよいフェニル基である場合、該フェニル基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、アミノ基（該アミノ基は、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）等が挙げられる。該フェニル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0029】

$R^3 \sim R^8$ が、置換されていてもよい複素環式基である場合、該複素環式基としては、一部又は全部が飽和してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、ピロリジニル基、モルホリニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基（該低級アルキル基は、1～3個のフェニル基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0030】

$R^3 \sim R^8$ が、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基置換カルボニル基である場合、該シクロ低級アルキル基上の置換基としては、例えば、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基及び低級ア

ルカノイル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい）、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。該シクロ低級アルキル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0031】

R³～R⁸が、置換されていてもよいフェニル基置換カルボニル基である場合、該フェニル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基及び低級アルカノイル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよい）等が挙げられる。該フェニル基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0032】

R³～R⁸が、置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基である場合、該複素環式基としては、例えば、一部又は全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環式、二環式又は三環式の複素環式基が挙げられる。とりわけ、5又は6員環の単環式の複素環式基が挙げられ、具体的には、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、アミノ基（該アミノ基は、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）、低級アルカノイル基等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0033】

本発明の目的化合物【I】のうち、好ましい化合物としては、環Aがハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシル基、及び置換されていてもよいアミノ基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、nが0又は1

であり、 R^1 が水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、又は置換されていてもよい複素環式基であり、ZがCH又はNであり、 R^2 が水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 、又は $-CHR^7R^8$ であり、 R^3 ～ R^8 が互いに独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシリル基、置換されていてもよい低級アルカノイル基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシオキサリル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基置換カルボニル基、又は置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基であるものが挙げられる。

【0034】

このうち、とりわけ好ましい化合物としては、環Aがハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、及びアミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、nが0又は1であり、 R^1 が（1）水素原子、（2）低級アルキル基（該低級アルキル基は、フェニル基で置換されていてもよい）、（3）シクロ低級アルキル基〔該シクロ低級アルキル基は、次の(i)～(iii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシリル基、(ii)低級アルコキシリル基（該低級アルコキシリル基は、低級アルコキシリル基で置換されていてもよい）、及び(iii)アミノ基〕、（4）フェニル基〔該フェニル基は、次の(i)～(vi)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ハロゲン原子、(ii)低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシリル基、及びフェニルスルホニル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、(iii)シアノ基、(iv)低級アルコキシリル基、(v)アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基及び低級アルキルスルホニル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、及び(vi)複素環式基置換カルボニル基〕、又は（5）複素環式基（該複素環式基は、低級アルコキカルボニル基で置換されていてもよい）であり、ZがCH又はNであり、 R^2 が水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ 、又は $-CHR^7R^8$ であり、 R^3 ～ R^8 が互いに独立して、

(1) 水素原子、(2) 低級アルキル基〔該低級アルキル基は、次の(i)～(vii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基、(iii)アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、(iv)低級アルコキシカルボニル基、(v)シクロ低級アルキル基、(vi)フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシル基、及びモルホリニルカルボニル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、及び(vii)複素環式基（該複素環式基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）〕、(3) 低級アルケニル基、(4) 低級アルコキシル基、(5) 低級アルカノイル基〔該低級アルカノイル基は、次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基、(iii)アミノ基（該アミノ基は、低級アルキル基及び低級アルカノイル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、及び(iv)低級アルコキシカルボニル基〕、(6) カルバモイル基（該カルバモイル基は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、(7) 低級アルコキシオキサリル基、(8) シクロ低級アルキル基（該シクロ低級アルキル基は、ハロゲン原子及びヒドロキシル基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、(9) 複素環式基〔該複素環式基は、次の(i)及び(ii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)低級アルキル基（該低級アルキル基は、フェニル基で置換されていてもよい）、及び(ii)低級アルコキシカルボニル基〕、(10) シクロ低級アルキル基置換カルボニル基（該シクロ低級アルキル基は、ヒドロキシル基及びアミノ基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、又は(11) 複素環式基置換カルボニル基であるものが挙げられる。

【0035】

さらに、このうち、より好ましい化合物としては、環Aがハロゲン原子及び低級アルコキシル基より成る群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、nが0又は1であり、R¹が(1)水素原子、(2)シクロ低級アルキル基〔該シクロ低級アルキル基は、次の(i)～(iii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基（該低級アルコキシル基は、低級アルコキシル基で置換され

ていてもよい)、及び(iii)アミノ基]、(3)フェニル基〔該フェニル基は、次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ハロゲン原子、(ii)低級アルキル基(該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、(iii)シアノ基、及び(iv)低級アルコキシル基〕、又は(4)複素環式基であり、ZがC H又はNであり、R²が水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、又は-COR⁶であり、R³～R⁶が互いに独立して、(1)水素原子、(2)低級アルキル基〔該低級アルキル基は、次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)ヒドロキシル基、(ii)低級アルコキシル基、(iii)低級アルコキシカルボニル基、(iv)フェニル基(該フェニル基は、低級アルコキシル基で置換されていてもよい)、及び(v)複素環式基〕、(3)低級アルケニル基、(4)低級アルコキシル基、(5)低級アルカノイル基〔該低級アルカノイル基は、次の(i)及び(ii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)アミノ基(該アミノ基は、低級アルカノイル基で置換されていてもよい)、及び(ii)低級アルコキシカルボニル基〕、(6)シクロ低級アルキル基(該シクロ低級アルキル基は、ヒドロキシル基で置換されていてもよい)、(7)複素環式基〔該複素環式基は、次の(i)及び(ii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい：(i)低級アルキル基(該低級アルキル基は、フェニル基で置換されていてもよい)、及び(ii)低級アルコキシカルボニル基〕、(8)シクロ低級アルキル基置換カルボニル基(該シクロ低級アルキル基は、ヒドロキシル基及びアミノ基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、又は(9)複素環式基置換カルボニル基であるものが挙げられる。

【0036】

本発明の目的化合物【I】には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。

【0037】

本発明の目的化合物【I】又はその薬理的に許容しうる塩は、優れたp38M A Pキナーゼ阻害作用を有する。従って、本発明の目的化合物【I】又はその薬理的に許容しうる塩は、炎症性疾患等、例えば、関節炎(慢性関節リウマチ、変

形性関節症、感染性関節炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、滑膜炎、関節周囲炎等)、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病等)、炎症性皮膚疾患〔乾癬、皮膚炎(アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹等)等〕、炎症性呼吸器疾患(喘息、気管支炎、肺炎、胸膜炎、咽頭炎、鼻炎等)、炎症性眼疾患(結膜炎、角膜炎、ぶどう膜炎等)、腎炎、肝炎、全身性炎症性疾患(ペーチェット症候群、全身性エリテマトーデス等)、ショック(敗血症性ショック、エンドоткинショック等)、脳血管障害(脳出血、脳梗塞、脳浮腫等)、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全等)、骨粗鬆症、多発性硬化症、糖尿病、悪性腫瘍、悪液質、アルツハイマー病、パーキンソン病、後天性免疫不全症候群、動脈硬化、播種性血管内凝固症候群などの、治療・予防剤として有用と考えられる。

【0038】

本発明の目的化合物〔I〕は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも、医薬用途に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

【0039】

本発明の目的化合物〔I〕又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

【0040】

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

【0041】

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方

法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約0.003～30mg/kg、とりわけ約0.01～10mg/kg程度とするのが好ましい。

【0042】

本発明によれば、本発明の目的化合物【I】は、下記【A法】～【D法】から選ばれる製法により適宜製造することができるが、これらに限定されるものではない。

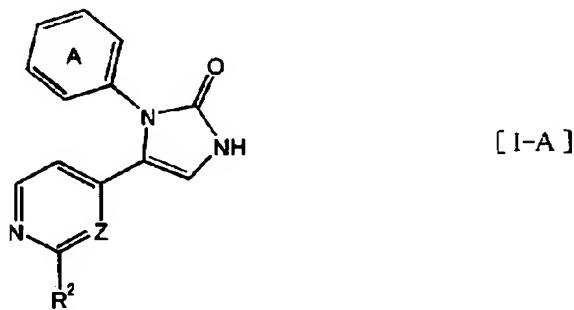
【0043】

〔A法〕

本発明の目的化合物【I】のうち、nが0であり、R¹が水素原子である一般式【I-A】

【0044】

【化3】



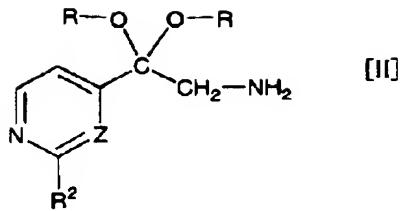
【0045】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、一般式【II】

【0046】

【化4】

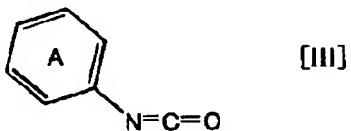


【0047】

(式中、Rは低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)で示される化合物と、一般式 [III]

【0048】

【化5】



【0049】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)で示される化合物とを反応させた後、酸で処理することにより製造することができる。

【0050】

本反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル、エーテル、トルエン等が挙げられる。本反応は、-20～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。また、酸処理における酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

【0051】

また、一般式 [I I] のRにおける低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が挙げられるが、このうち、メチル基、エチル基がとりわけ好ましい。

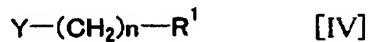
【0052】

〔B法〕

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-A] で示される化合物以外の化合物は、一般式 [I-A] で示される化合物と、一般式 [I V]

【0053】

【化6】



【0054】

(式中、Yはハロゲン原子、ヒドロキシリル基、又はジヒドロキシボラニル基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)
で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0055】

一般式 [I V] におけるYがハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム t er t -ブトキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本反応は、-20～100°C、とりわけ0～30°Cで好適に進行する。また、Yにおけるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、臭素、ヨウ素がとりわけ好ましい。

【0056】

一般式 [I V] におけるYがヒドロキシリル基である場合、本反応は、溶媒中、

添加剤及び活性化剤の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジメチル、1, 1-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)、1, 1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等が挙げられる。本反応は、-30～100℃、とりわけ0～50℃で好適に進行する。

【0057】

一般式 [IV] におけるYがジヒドロキシボラニル基である場合、本反応は、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸銅(I)等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-10～100℃、とりわけ20～60℃で好適に進行する。

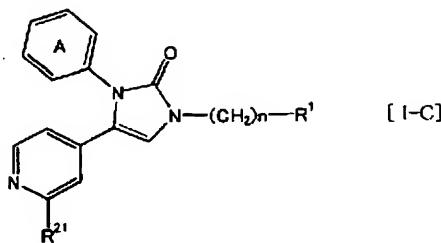
【0058】

〔C法〕

本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-NR³R⁴、-OR⁵、又は-COR⁶である一般式 [I-C]

【0059】

【化7】



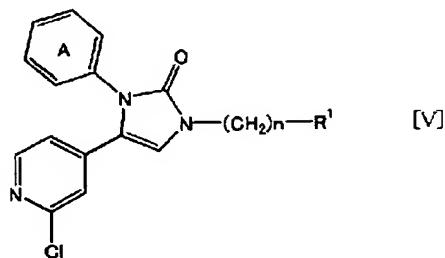
【0060】

(式中、R²¹は-NR³R⁴、-OR⁵、又は-COR⁶を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、一般式 [V]

【0061】

【化8】



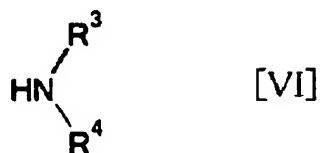
【0062】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物と、一般式 [VI]

【0063】

【化9】



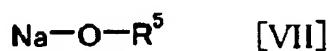
【0064】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物、一般式 [VII]

【0065】

【化10】



【0066】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物、又は一酸化炭素及び一般式 [VIII]

【0067】

【化11】



【0068】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0069】

化合物 [V] と化合物 [VI] との反応は、溶媒中、触媒、塩基、及び添加剤の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、ジオキサン等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等が挙げられる。塩基としては、例えば、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リチウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。添加剤としては、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等が挙げられる。本反応は、30~150°C、とりわけ60~80°Cで好適に進行する。

【0070】

化合物 [V] と化合物 [VII] との反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、トルエン、メタノール、エタノール等が挙げられる。本反応は、20~150°C、とりわけ70~100°Cで好適に進行する。

【0071】

化合物[V]と一酸化炭素及び化合物[VI]との反応は、溶媒中、触媒及び添加剤の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。本反応は、30~250°C、とりわけ80~120°Cで好適に進行する。

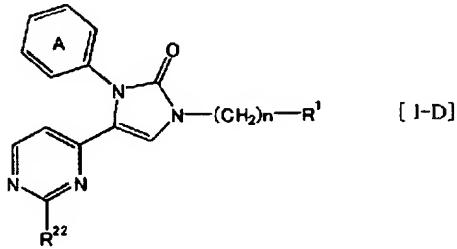
【0072】

[D法]

本発明の目的化合物[I]のうち、ZがNであり、R²が-NR³R⁴又は-O-R⁵である一般式[I-D]

【0073】

【化12】



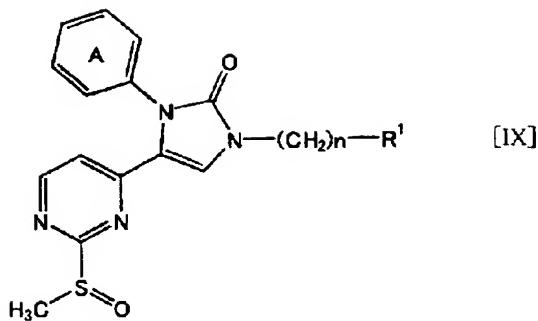
【0074】

(式中、R²²は-NR³R⁴又は-OR⁵を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、一般式[I-X]

【0075】

【化13】



【0076】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)
で示される化合物と、一般式 [V I]

【0077】

【化14】



【0078】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)
で示される化合物、又は一般式 [X]

【0079】

【化15】



【0080】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0081】

化合物 [IX] と化合物 [VI] との反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。本反応は、0～150℃、とりわけ50～100℃で好適に進行する。

【0082】

化合物 [IX] と化合物 [X] との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *t* *e* *r* *t*-ブロトキシド、ブチルリチウム等が挙げられる。本反応は、-30～100℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

【0083】

本発明の目的化合物 [I] は、上述の如くして得られた化合物の基R²を、さらに目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば、下記(a法)～(g法)のように実施することができる。

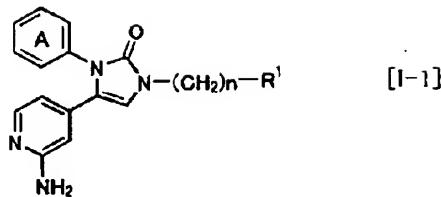
【0084】

(a法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-NR³R⁴であり、R³及びR⁴が共に水素原子である一般式 [I-1]

【0085】

【化16】



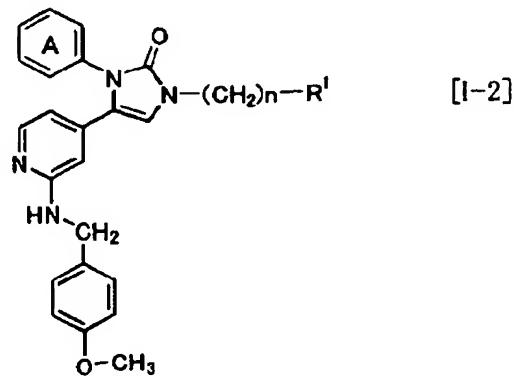
【0086】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-NR³R⁴であり、R³が水素原子であってR⁴が4-メトキシフェニル基で置換されたメチル基である一般式 [I-2]

【0087】

【化17】



【0088】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物と、ハロゲン化水素とを反応させることにより製造することができる。ハロゲン化水素としては、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素が挙げられるが、このうち、臭化水素がとりわけ好ましい。本反応は、0～150℃、とりわけ60～80℃で好適に進行する。

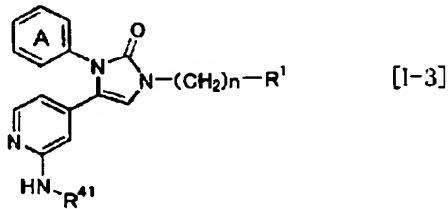
【0089】

(b法)

本発明の目的化合物〔I〕のうち、ZがCHであり、R²が-NR³R⁴であり、R³が水素原子であって、R⁴が置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基置換カルボニル基、置換されていてもよいフェニル基置換カルボニル基、又は置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基である一般式〔I-3〕

【0090】

【化18】



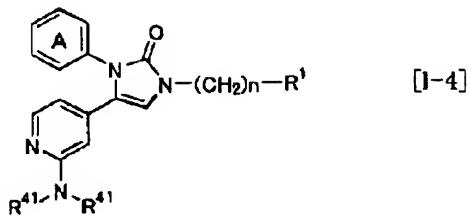
【0091】

(式中、R⁴¹は置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基置換カルボニル基、置換されていてもよいフェニル基置換カルボニル基、又は置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物、及び、ZがCHであり、R²が-NR³R⁴であり、R³及びR⁴が共に置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基置換カルボニル基、置換されていてもよいフェニル基置換カルボニル基、又は置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル基である一般式〔I-4〕

【0092】

【化19】



【0093】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、本発明の目的化合物 [I] のうちの一般式 [I-1] で示される化合物と、一般式 [XI]

【0094】

【化20】



【0095】

(式中、Aはハロゲン原子又はヒドロキシル基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0096】

一般式 [XI] におけるAがハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-40～100°C、とりわけ-10～30°Cで好適に進行する。また、Xにおけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、塩素、臭素がとりわけ好ましい。

【0097】

一般式 [X I] におけるAがヒドロキシリル基である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。本反応は、-40～100°C、とりわけ-10～30°Cで好適に進行する。

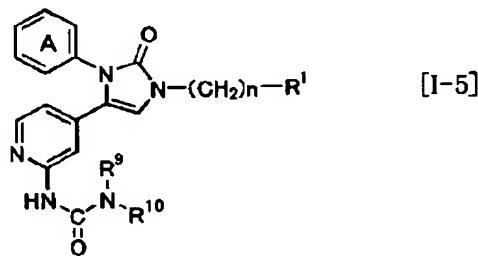
【0098】

(c法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-NR³R⁴であり、R³が水素原子であってR⁴が低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基である一般式 [I-5]

【0099】

【化21】



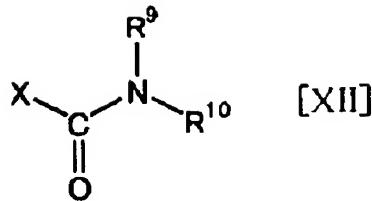
【0100】

(式中、R⁹及びR¹⁰は互いに独立して水素原子又は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、本発明の目的化合物 [I] のうちの一般式 [I-1] で示される化合物と、一般式 [X II]

【0101】

【化22】



【0102】

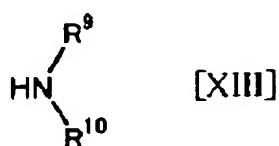
(式中、Xはハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。) で示される化合物とを、溶媒中で反応させることにより製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられる。一般式[XII]のXにおけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、塩素がとりわけ好ましい。また、本反応は、-20~100℃、とりわけ10~60℃で好適に進行する。

【0103】

また、一般式[I-5]で示される化合物は、溶媒中、一般式[I-1]で示される化合物とトリホスゲンとを反応させた後、一般式[XIII]

【0104】

【化23】



【0105】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。) で示される化合物を反応させることによっても製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、ク

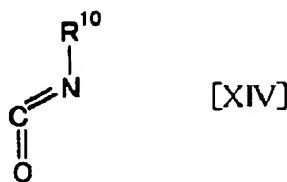
クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられる。本反応は、-20～100℃、とりわけ10～60℃で好適に進行する。

【0106】

また、一般式 [I-5] で示される化合物のうち、R⁹が水素原子であってR¹が低級アルキル基である化合物は、一般式 [I-1] で示される化合物と、一般式 [XIV]

【0107】

【化24】



【0108】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物とを、溶媒中で反応させることにより製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられる。本反応は、-20～100℃、とりわけ10～60℃で好適に進行する。

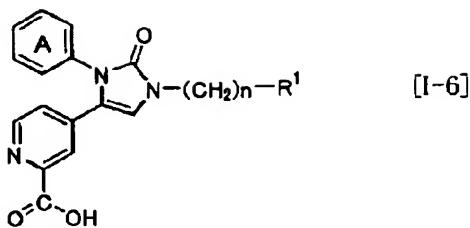
【0109】

(d法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-COR⁶であり、R⁶がヒドロキシル基である一般式 [I-6]

【0110】

【化25】



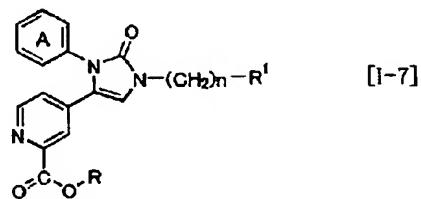
【0111】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-COR⁶であり、R⁶が低級アルコキシル基である一般式 [I-7]

【0112】

【化26】



【0113】

(式中、Rは低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)
で示される化合物を、常法により加水分解することにより製造することができる。

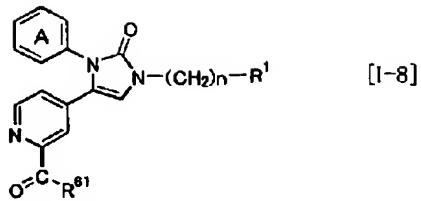
【0114】

(e法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-COR⁶であり、R⁶が置換されていてもよいアミノ基である一般式 [I-8]

【0115】

【化27】



【0116】

(式中、R⁶¹は置換されていてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、本発明の目的化合物〔I〕のうちの一般式〔I-6〕で示される化合物と、一般式〔XV〕

【0117】

【化28】



【0118】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物とを、溶媒中、縮合剤の存在下で反応させることにより製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。本反応は、-30～100℃、とりわけ0～70℃で好適に進行する。

【0119】

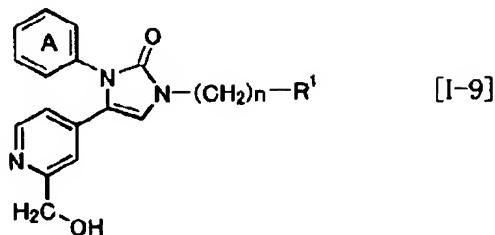
(f法)

本発明の目的化合物〔I〕のうち、ZがCHであり、R²が-CH₂R⁷R⁸であ

り、R⁷が水素原子であってR⁸がヒドロキシル基である一般式 [I-9]

【0120】

【化29】



【0121】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、本発明の目的化合物 [I] のうちの一般式 [I-6] 又は [I-7] で示される化合物を、溶媒中、還元することにより製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられる。還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。本反応は、-20～70℃、とりわけ0～40℃で好適に進行する。

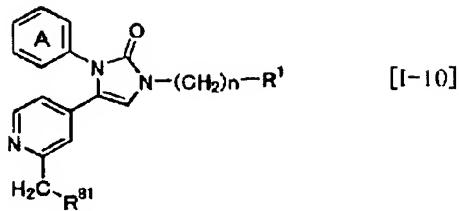
【0122】

(g法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、ZがCHであり、R²が-C_nH_{n+1}-R⁸であり、R⁷が水素原子であってR⁸が置換されていてもよいアミノ基である一般式 [I-10]

【0123】

【化30】



【0124】

(式中、 R^{81} は置換されていてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物は、本発明の目的化合物 [I] のうちの一般式 [I-9] で示される化合物と、一般式 [XVI]

【0125】

【化31】



【0126】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

で示される化合物とを、溶媒中、塩基及び活性化剤の存在下で反応させることにより製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、メタヌスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。本反応は、-10～60°C、とりわけ0～30°Cで好適に進行する。

【0127】

上述の〔A法〕～〔D法〕又は〔a法〕～〔g法〕のごとくして得られる本発明の目的化合物 [I] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することも

できる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に知られている方法に従って行えばよい。

【0128】

次に、上記方法において用いる原料化合物の製造方法について以下に説明する。

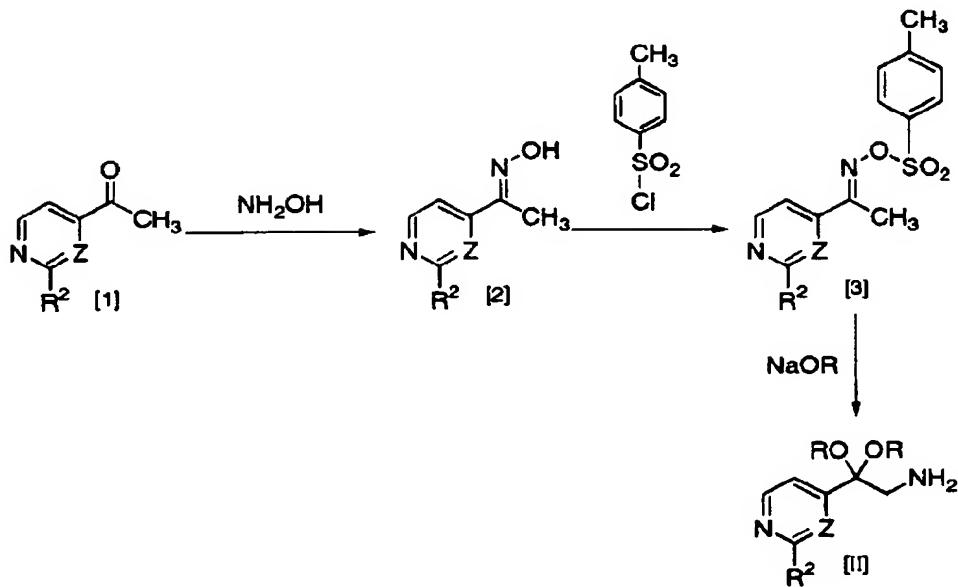
◦

【0129】

原料化合物 [I I] は、例えば、以下のようにして製造することができる。

【0130】

【化32】



【0131】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [1] とヒドロキシリルアミンから化合物 [2] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、エタノール、メタノール等が挙げられる。本反応は、0～150℃、とりわけ60～80℃で好適に進行する。

【0132】

化合物 [2] とトシリクロリドから化合物 [3] を製造する反応は、溶媒中、

塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-20～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

【0133】

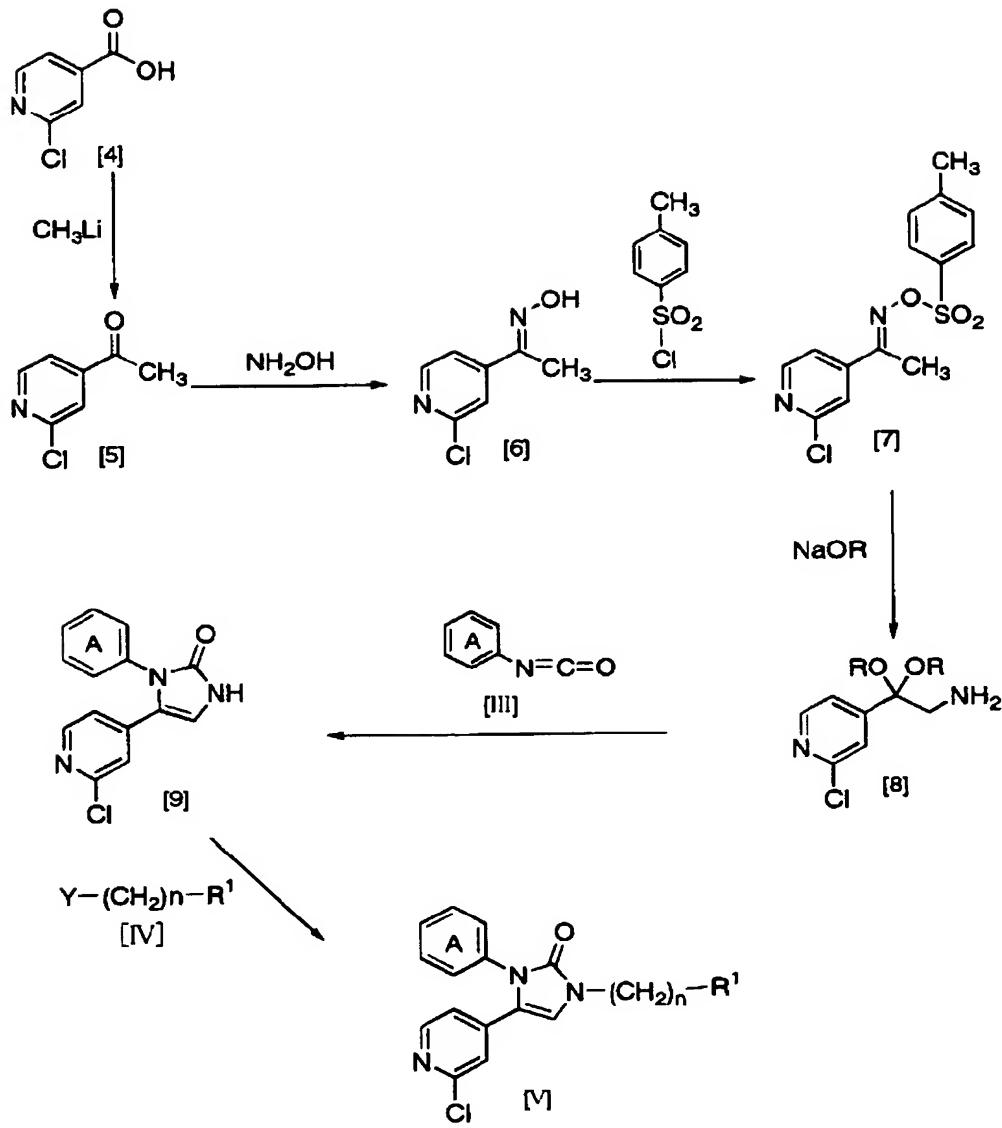
化合物〔3〕から化合物〔II〕を製造する反応は、溶媒中、化合物〔3〕とナトリウムアルコキシドとを反応させた後、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩化水素等が挙げられる。本反応は、-20～60℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

【0134】

原料化合物〔V〕は、例えば、以下のようにして製造することができる。

【0135】

【化33】



【0136】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [4] とメチルリチウムから化合物 [5] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。本反応は、 $-90 \sim 0^\circ\text{C}$ 、とりわけ $-60 \sim -40^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

【0137】

化合物〔5〕から化合物〔6〕及び〔7〕を経て化合物〔8〕を製造する方法は、上述した、化合物〔1〕から化合物〔2〕及び〔3〕を経て化合物〔II〕を製造する方法と同様にして実施することができる。

【0138】

化合物〔8〕と化合物〔III〕から化合物〔9〕を製造する反応は、上記〔A法〕と同様にして実施することができる。

【0139】

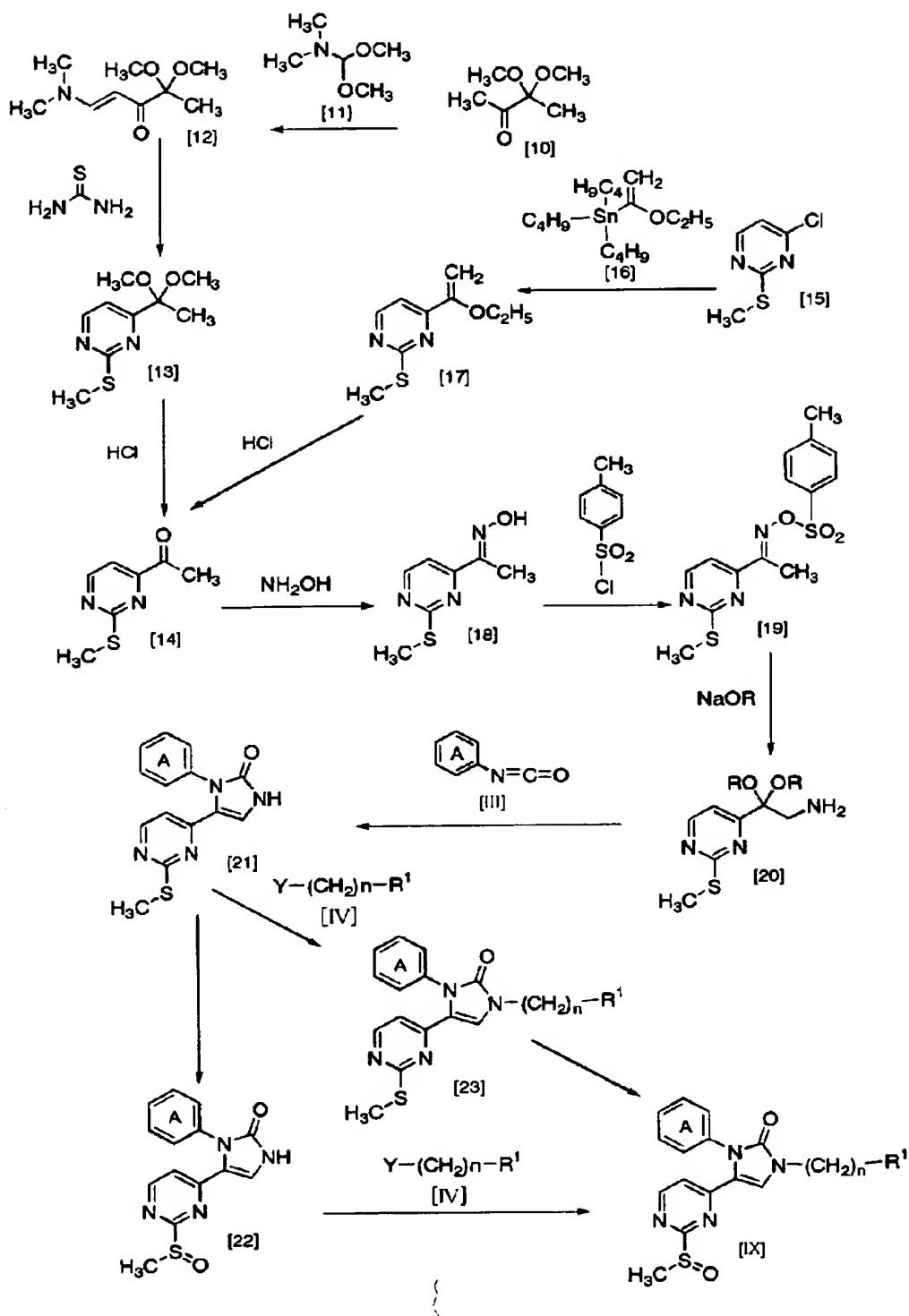
化合物〔9〕と化合物〔IV〕から化合物〔V〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

【0140】

原料化合物〔IX〕は、例えば、以下のようにして製造することができる。

【0141】

【化34】



【0142】

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物〔10〕と化合物〔11〕から化合物〔12〕を製造する反応は、溶媒中又は無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジオキサン等が挙げられる。本反応は、50～150℃、とりわけ80～120℃で好適に進行する。

【0143】

化合物〔12〕から化合物〔13〕を製造する反応は、溶媒中、化合物〔12〕とチオ尿素とを塩基存在下で反応させた後、アルキル化剤を反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられる。塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、カリウム*tert*-ブトキシド等が挙げられる。アルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、ジメチル硫酸等が挙げられる。本反応は、0～100℃、とりわけ30～70℃で好適に進行する。

【0144】

化合物〔13〕から化合物〔14〕を製造する反応は、溶媒中、酸の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。本反応は、-10～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

【0145】

化合物〔14〕は、化合物〔15〕から化合物〔17〕を経て製造することもできる。

【0146】

化合物〔15〕と化合物〔16〕から化合物〔17〕を製造する反応は、溶媒中、触媒の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン等が挙げられる。触媒としては、例えば、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等が挙げられる。本反応は、50～150℃、とりわけ70～90℃で好適に進行する。

【0147】

化合物〔17〕から化合物〔14〕を製造する反応は、上述した、化合物〔13〕から化合物〔14〕を製造する反応と同様にして実施することができる。

【0148】

化合物〔14〕から化合物〔18〕及び〔19〕を経て化合物〔20〕を製造する方法は、上述した、化合物〔1〕から化合物〔2〕及び〔3〕を経て化合物〔I I〕を製造する方法と同様にして実施することができる。

【0149】

化合物〔20〕と化合物〔I I I〕から化合物〔21〕を製造する反応は、上記〔A法〕と同様にして実施することができる。

【0150】

化合物〔21〕から化合物〔22〕を製造する反応は、溶媒中、酸化剤を用いて実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。酸化剤としては、オキソン（商品名、DuPont社製）、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素等が挙げられる。本反応は、-20～60℃、とりわけ-10～30℃で好適に進行する。

【0151】

化合物〔22〕と化合物〔I V〕から化合物〔I X〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

【0152】

化合物〔I X〕は、化合物〔21〕から化合物〔23〕を経て製造することもできる。

【0153】

化合物〔21〕と化合物〔I V〕から化合物〔23〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

【0154】

化合物〔23〕から化合物〔I X〕を製造する反応は、化合物〔21〕から化合物〔22〕を製造する反応と同様にして実施することができる。

【0155】

なお、本発明において、低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状の、アルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基をそれぞれ意味し、好ましくは炭素数1～4のものを意味する。また、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基、低級アルコキカルボニル基とは、炭素数2～7の直鎖状又は分岐鎖状の、アルケニル基、アルキニル基、アルカノイル基、アルコキカルボニル基をそれぞれ意味し、好ましくは炭素数2～5のものを意味する。また、低級アルコキシオキサリル基とは、炭素数3～8の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシオキサリル基を意味し、好ましくは炭素数3～6のものを意味する。また、シクロ低級アルキル基とは、炭素数3～8のシクロアルキル基を意味し、好ましくは炭素数3～6のものを意味する。さらに、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0156】

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

【0157】**【実施例】**

実施例1 1-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

【0158】

【化35】



【0159】

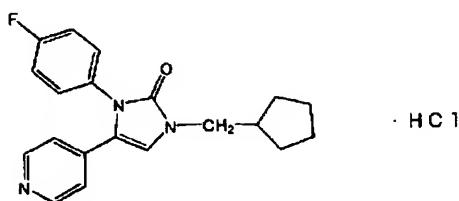
2, 2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミン（後記参考例2で得られる化合物）3.00 gをテトラヒドロフラン30mlに溶かした溶液を氷冷し、4-フルオロフェニルイソシアート1.97 gを滴下する。滴下後、反応液を減圧濃縮し、得られる残留物に濃塩酸30mlを加えて室温にて終夜攪拌する。氷冷した2N水酸化ナトリウム水溶液180mlに反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄する。60℃にて通風乾燥し、標記化合物3.10 gを無色結晶として得る。融点：261℃（分解）。

【0160】

実施例2 1-シクロペンチルメチル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン・塩酸塩

【0161】

【化36】



【0162】

1-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン（前記実施例1で得られる化合物）128mg、シクロペンチル

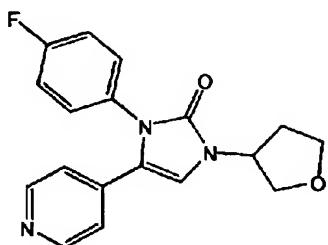
メタノール $61\mu l$ 、トリフェニルホスフィン $197mg$ 、アゾジカルボン酸ジエチル $295\mu l$ を塩化メチレン $2.5ml$ に溶かし、室温にて24時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=19:1）によって精製し、得られる化合物を塩酸で処理し、標記化合物 $75mg$ を粉末として得る。

【0163】

実施例3 1-(オキソラン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

【0164】

【化37】



【0165】

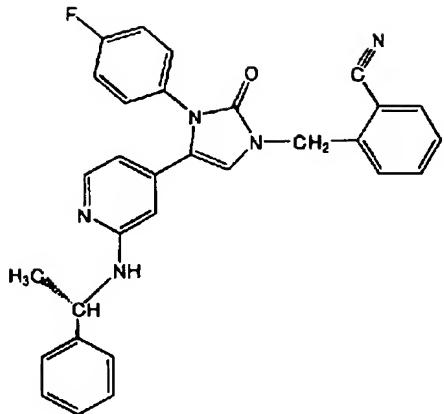
対応原料化合物を、実施例2と同様に処理することにより、標記化合物を得る。
融点： $132-134^{\circ}\text{C}$ 。

【0166】

実施例4 1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-(1-(S)-フェニルエチルアミノ)ピリジン-4-イル)]-4-イミダゾリン-2-オン

【0167】

【化38】



【0168】

4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-
-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン〔後記参考例1(6)で
得られる化合物〕50mg、(S)-(-)- α -メチルベンジルアミン79 μ l、
酢酸パラジウム5.5mg、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1
'-ビナフチル15mg、ナトリウムtert-ブトキシド17mgをトルエ
ン1mlに懸濁し、窒素気流下、70℃にて18時間加熱攪拌する。反応液を酢
酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過で除去する。ろ液に6N塩酸水を加え
、分液後、水層を重曹水でアルカリとする。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水
で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮後、残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化
合物38mgを無色粉末として得る。

【0169】

実施例5-12

対応原料化合物を、実施例4と同様に処理することにより、表1記載の化合物
を得る。

【0170】

【表1】

表1

実施例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
5			m.p. 167°C
6			m.p. 171°C
7			m.p. 191-193°C
8			m.p. 170-171°C
9			m.p. 163°C
10*			m.p. 248-250°C
11			m.p. 132-134°C
12*			粉末

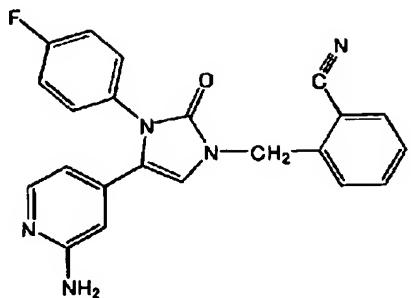
*: 2 塩酸塩

【0171】

実施例13 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

【0172】

【化39】



【0173】

1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン（前記実施例5で得られる化合物）1.5gに25%臭化水素-酢酸溶液3mlを加え、70℃にて1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物を重曹水でアルカリとする。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20:1）で精製し、標記化合物572mgを無色結晶として得る。融点：182-183℃。

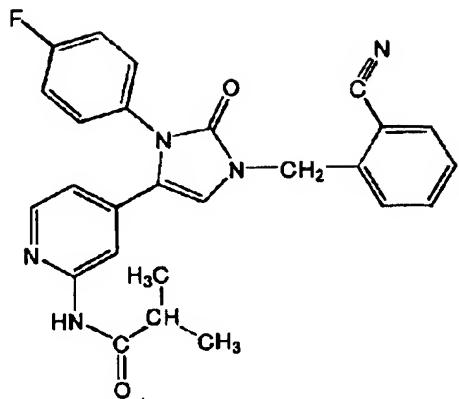
【0174】

実施例14、15

実施例14 4-(2-N-イソブチロイルアミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

【0175】

【化40】

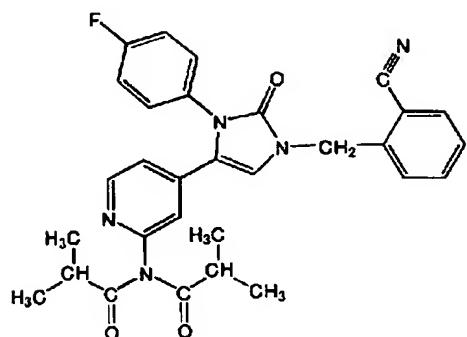


【0176】

実施例15 4-(2-N,N-ジイソブチロイルアミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

【0177】

【化41】



【0178】

4-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン（前記実施例13で得られる化合物）50mgとイソブチロイルクロリド20μlの塩化メチレンの懸濁液を氷冷し、トリエチルアミン54μlを滴下後、室温にて3時間攪拌する。

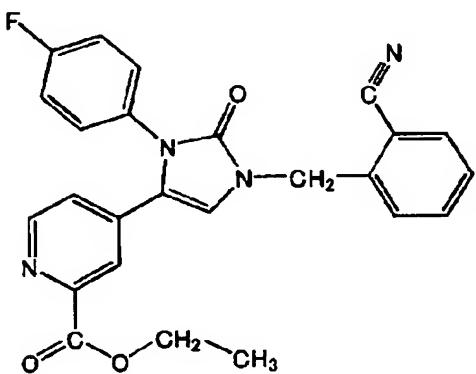
反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン=20:1）により精製し、標記化合物（実施例14）22mgを無色結晶として、標記化合物（実施例15）10mgを無色結晶として、それぞれ得る。融点：196℃（実施例14）、185-187℃（実施例15）。

【0179】

実施例16 4-(2-エトキシカルボニルピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

【0180】

【化42】



【0181】

4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン〔後記参考例1(6)で得られる化合物〕1g、酢酸パラジウム5.5mg、1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン13.7mg、酢酸ナトリウム60.8mgをエタノール20mlに懸濁し、一酸化炭素雰囲気下、80℃にて12時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して酢酸エチルに懸濁し、活性炭処理後、ろ過する。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて

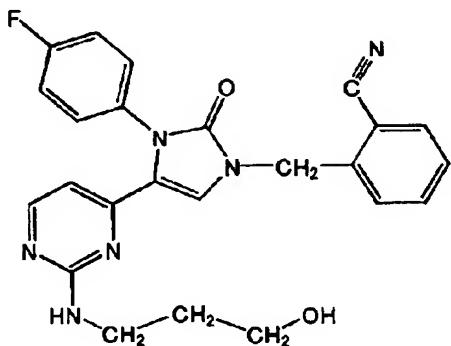
精製し、標記化合物887mgを無色結晶として得る。融点：164℃。

【0182】

実施例17 1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(3-ヒドロキプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

【0183】

【化43】



【0184】

1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン（後記参考例6(2)又は後記参考例7(2)で得られる化合物）70mg、3-アミノプロパノール60.6mg、ジオキサン2mlの混合物を80℃で5時間攪拌する。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=19:1）により精製後、エーテルより結晶化して、標記化合物44.6mgを得る。融点：166-167℃。

実施例18-24

対応原料化合物を、実施例17と同様に処理することにより、表2記載の化合物を得る。

【0185】

【表2】

表2

実施例番号	R^1	R^2	物理恒数等
18			m.p. 174-175°C
19			m.p. 168-169°C
20			m.p. 145-146°C
21			m.p. 189-190°C
22			m.p. 166-167°C
23			m.p. 171-172°C
24			m.p. 120-122°C

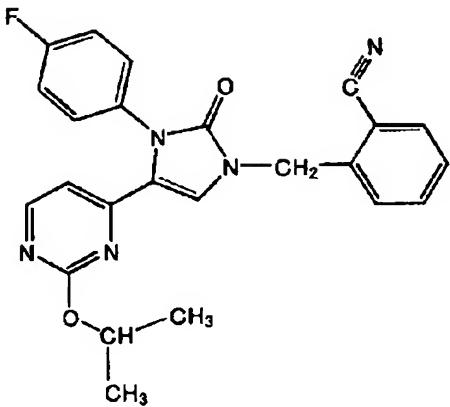
【0186】

実施例25 1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)

- 4 - (2-イソプロポキシピリミジン-4-イル) - 4-イミダゾリン-2-オン

【0187】

【化44】



【0188】

1- (2-シアノベンジル) - 3- (4-フルオロフェニル) - 4- (2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル) - 4-イミダゾリン-2-オン（後記参考例6(2)又は後記参考例7(2)で得られる化合物) 100mgをイソプロパノール5mlに懸濁し、水素化ナトリウム26.3mgを加えて室温で5時間攪拌する。反応液にクエン酸水溶液、重曹水を順次加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）により精製して、標記化合物68mgを粉末として得る。

【0189】

実施例26-35

対応原料化合物を、実施例4と同様に処理することにより、次の化合物を得る。

【0190】

実施例26 1- (4-フルオロフェニル) - 5- (2-イソプロピルアミノピリジン-4-イル) - 4-イミダゾリン-2-オン

実施例27 1-(2-フルオロベンジル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル]-3-フェニル-4-イミダゾリン-2-オン

実施例28 1-(2-フルオロベンジル)-3-(2-フルオロフェニル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例29 1-(2-フルオロベンジル)-3-(3-フルオロフェニル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例30 3-(3、4-ジフルオロフェニル)-1-(2-フルオロベンジル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例31 3-(1,3-ジフルオロフェニル)-1-(2-フルオロベンジル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例32 3-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロベンジル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例33 1-(2-フルオロベンジル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル]-3-(3-メトキシフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

実施例34 1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-イソブチルアミノ)ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

実施例35 3-(4-フルオロフェニル)-1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)-4-(2-イソブチルアミノ)ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン。

【0191】

実施例36-39

対応原料化合物を、実施例14と同様に処理することにより、次の化合物を得

る。

【0192】

実施例36 4-(2-N-アセチルアミノピリジン-4-イル)-1-(2-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

実施例37 1-(2-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-N-イソブチロイルアミノピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

実施例38 4-[2-(cis-4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]-1-(2-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

実施例39 4-[2-(2-アセチルアミノアセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-1-(2-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン。

【0193】

実施例40-45

対応原料化合物を、実施例17と同様に処理することにより、次の化合物を得る。

【0194】

実施例40 1-(2-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリミジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例41 3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシベンジル)-4-[2-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリミジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例42 1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン

実施例43 1-(2-シアノベンジル)-4-[2-(1-エトキシカル

ボニルピペリジン-4-イルアミノ) ピリミジン-4-イル] -3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

実施例44 3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(*cis*-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ) ピリミジン-4-イル]-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-4-イミダゾリン-2-オン

実施例45 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-イソプロピルアミノピリミジン-4-イル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-4-イミダゾリン-2-オン。

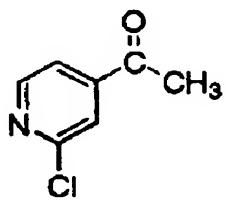
【0195】

参考例1

(1) 2-クロロイソニコチン酸22gをテトラヒドロフラン440mlに懸濁し、窒素気流下、-70℃以下に冷却し、1.14Mメチルリチウム-エーテル溶液245mlを滴下する。同温にて1時間攪拌後、1時間かけて0℃まで昇温し、さらに同温にて1時間攪拌する。反応液に水500mlを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。活性炭を加え、ろ過後、減圧濃縮し、4-アセチル-2-クロロピリジン19.5gを無色結晶として得る。

【0196】

【化45】



【0197】

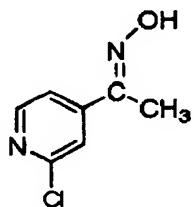
融点：36℃。

【0198】

(2) 前記(1)で得られる化合物55. 1g、ヒドロキシルアミン塩酸塩49. 2g、酢酸ナトリウム58. 1gをエタノール550mlに懸濁し、1時間加熱還流する。室温まで放冷後、エタノールを減圧留去し、析出晶を濾取して水で洗浄する。60℃にて一晩通風乾燥し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノンオキシム55gを無色結晶として得る。

【0199】

【化46】



【0200】

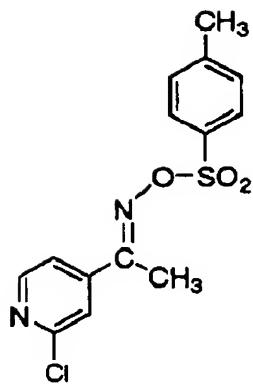
融点：143℃。

【0201】

(3) 前記(2)で得られる化合物105gとトシリクロリド123gを塩化メチレンに懸濁し、氷冷下にてトリエチルアミン94mlを滴下後、室温に昇温して4時間攪拌する。反応液に水500mlを加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。ろ過後、減圧濃縮し、得られる結晶を濾取してイソプロピルエーテルで洗浄し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノンオキシムトシレート192gを無色結晶として得る。

【0202】

【化47】



【0203】

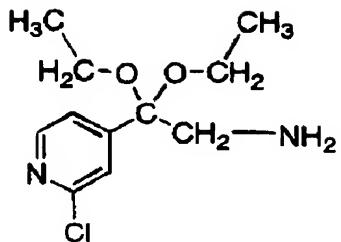
融点：153℃。

【0204】

(4) 窒素気流下、室温にて無水エタノール220mlに金属ナトリウム3.11gを加え、攪拌溶解する。これを氷冷し、前記(3)で得られる化合物4.0gを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に無水エーテル220mlを加え、不溶物を除去する。ろ液に水冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液6.2mlを加えて15分間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、残留物を水に溶かし、炭酸カリウムを加えアルカリとする。これを酢酸エチルで数回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮後、残留物にヘキサン100mlを加え、赤色不溶物をろ過で除去する。ろ液を減圧濃縮し、再びヘキサンを加え、不溶物をセライトろ過で除去する。減圧濃縮し、真空ポンプで乾燥後、2-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-ジエトキシエチルアミン26.9gを赤色油状物として得る。

【0205】

【化48】

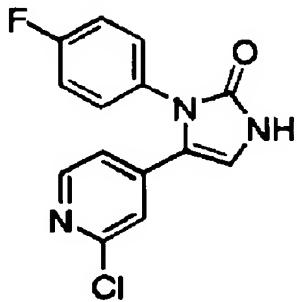


【0206】

(5) 前記(4)で得られる化合物20gをテトラヒドロフラン50mlに溶かした溶液を水冷し、4-フルオロフェニルイソシアート11.2gを滴下する。滴下後、反応液を減圧濃縮し、得られる残留物に濃塩酸30mlを加えて室温にて終夜攪拌する。氷冷した2N水酸化ナトリウム水溶液180mlに反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄する。60℃にて通風乾燥し、5-(2-クロロピリジン-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン22.3gを無色結晶として得る。

【0207】

【化49】



【0208】

融点：270℃。

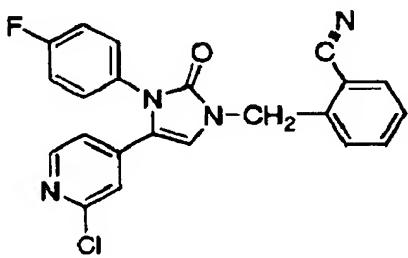
【0209】

(6) 前記(5)で得られる化合物10gをジメチルホルムアミド50mlに

懸濁し、氷冷下、63%水素化ナトリウム1.46gを加えた後、室温にて30分間攪拌する。反応液を再び氷冷し、2-シアノベンジルブロミド7.44gを加えた後、室温にて3時間攪拌する。反応液を氷冷水250mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン11.4gを無色結晶として得る。

【0210】

【化50】



【0211】

融点：109℃。

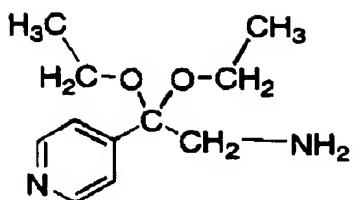
【0212】

参考例2

4-アセチルピリジン（市販品）を原料化合物として、前記参考例1（2）～（4）と同様の処理を行うことにより、2,2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミンを褐色油状物として得る。

【0213】

【化51】



【0214】

融点：261℃（分解）。

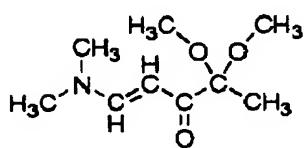
【0215】

参考例3

(1) 3, 3-ジメトキシ-2-ブタノン100g、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール99.2gの混合物を、100℃で、42時間攪拌する。反応液を冷却後、減圧濃縮して1-ジメチルアミノ-4, 4-ジメトキシ-1-ペンテン-3-オン141gを得る。

【0216】

【化52】

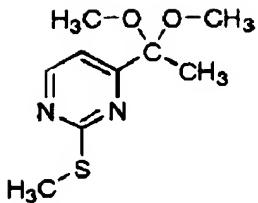


【0217】

(2) 前記(1)で得られる化合物141gをメタノール800mlに溶解し、チオ尿素114g、28%ナトリウムメトキシドーメタノール292gを加えた後、70℃で3時間攪拌する。反応液を氷冷し、よう化メチル215gを滴下した後、室温で1時間攪拌する。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して4-(1, 1-ジメトキシエチル)-2-メチルスルファニルピリミジン142gを得る。

【0218】

【化53】

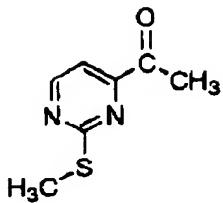


【0219】

(3) 前記(2)で得られる化合物142gをアセトン570mlに溶解し、氷冷下、6M塩酸114mlを加え、室温で3時間攪拌する。水450mlを加えた後、溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノン107gを得る。

【0220】

【化54】



【0221】

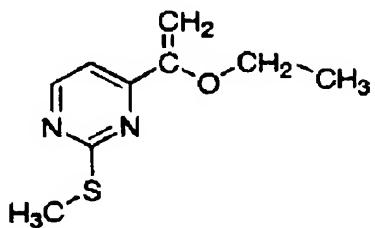
参考例4

(1) 4-クロロ-2-メチルスルファニルピリミジン16.4g、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ38g、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド1.43g、ジメチルホルムアミド100mlの混合物を80℃で3時間攪拌する。反応液を冷却後、酢酸エチル300ml、フッ化カ

リウム 17.8 g を加え、室温で終夜攪拌する。セライトろ過した後、洗浄、乾燥、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1）により精製して、4-(1-エトキシビニル)-2-メチルスルファニルピリミジン 18.9 g を得る。

【0222】

【化55】

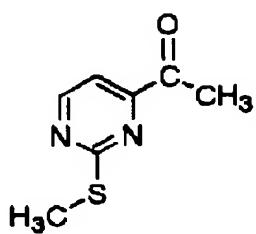


【0223】

(2) 前記(1)で得られる化合物 18.9 g をアセトン 200 ml に溶解し、4 M 塩酸 60 ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して、1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノン 15.9 g を得る。

【0224】

【化56】



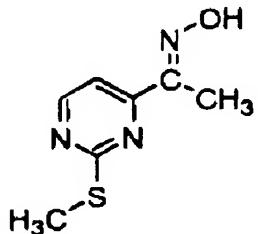
【0225】

参考例 5

(1) 前記参考例3(3)又は前記参考例4(2)で得られる化合物17.6gをメタノール180mlに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩14.5g、酢酸ナトリウム17.2gを加え、30分間加熱還流する。反応液を冷却後、溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥、濃縮後、析出する結晶をヘキサンでろ取し、1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノンオキシム18.3gを得る。

【0226】

【化57】



【0227】

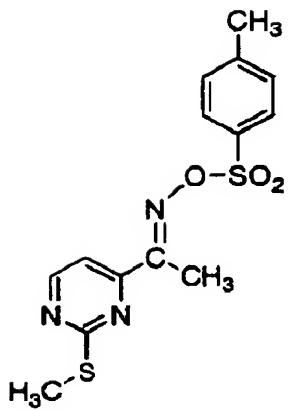
融点：150-152℃。

【0228】

(2) 前記(1)で得られる化合物89gを塩化メチレン1200mlに懸濁し、トリエチルアミン81.2ml、トシリクロリド102gを加えて室温で終夜攪拌する。反応液を洗浄、乾燥、濃縮し、析出する結晶をジエチルエーテルでろ取して1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノンオキシムトシレート159gを得る。

【0229】

【化58】



【0230】

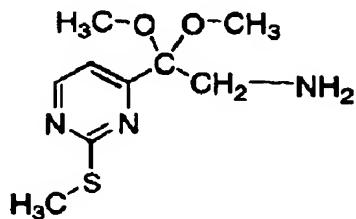
m.p. : 141 - 142°C.

【0231】

(3) 28%ナトリウムメトキシドーメタノール12.9gのメタノール30m1溶液に、氷冷下、前記(2)で得られる化合物15gのテトラヒドロフラン120m1溶液を滴下し、室温で終夜攪拌する。氷冷下、4M塩酸—ジオキサン溶液100m1を加えて、室温で4時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液に加えてクロロホルムで抽出する。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)により精製して2,2-ジメトキシ-2-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エチルアミン8.14gを得る。

【0232】

【化59】

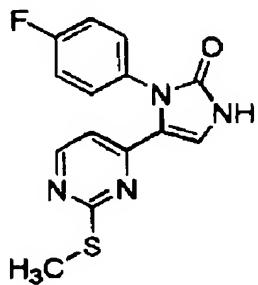


【0233】

(4) 前記(3)で得られる化合物8gのテトラヒドロフラン120ml溶液に、氷冷下、4-フルオロフェニルイソシアネート4.78gのテトラヒドロフラン30ml溶液を滴下し、室温で30分間攪拌する。氷冷下、濃塩酸120mlを加えた後、室温で終夜攪拌する。析出する結晶をろ取し、水、エーテルで洗浄後、乾燥して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン7.35gを得る。

【0234】

【化60】



【0235】

m.p. : 260-261°C。

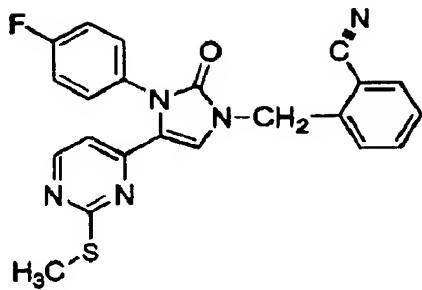
【0236】

参考例6

(1) 前記参考例5(4)で得られる化合物2.6gのジメチルホルムアミド40ml溶液に、室温で、水素化ナトリウム327mgを加え、室温で30分間攪拌する。2-シアノベンジルブロミド1.77gを加え、室温で30分間攪拌した後、水素化ナトリウム33mg、2-シアノベンジルブロミド85mgを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、ジエチルエーテルより結晶化して1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン3.28gを得る。

【0237】

【化61】



【0238】

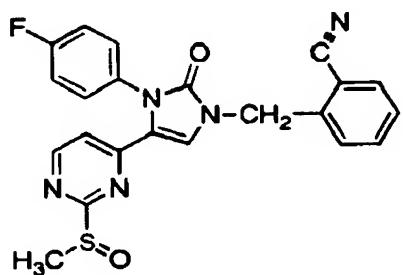
m.p. : 141 - 142°C.

【0239】

(2) 前記(1)で得られる化合物3. 27 gのクロロホルム溶液に、室温でメタクロロ過安息香酸2. 03 gを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に水酸化カルシウム1. 16 gを加えて室温で2時間攪拌した後、セライトろ過し、濾液を濃縮する。残渣を酢酸エチルより結晶化して、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン2. 39 gを得る。

【0240】

【化62】



【0241】

m.p. : 133 - 136°C.

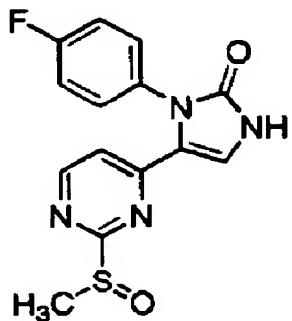
【0242】

参考例7

(1) 前記参考例5(4)で得られる化合物1. 47 gのメタノール150ml溶液に、室温下、オキソン1. 79 gの水10ml溶液を滴下する。30分後及び2時間後にオキソン299mgの水2ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌する。不溶物をろ過した後、濃縮し、重曹水を加えクロロホルムで抽出する。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、析出する結晶を酢酸エチル-エーテル(1:1)の混合溶媒でろ取して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン1. 03 gを得る。

【0243】

【化63】



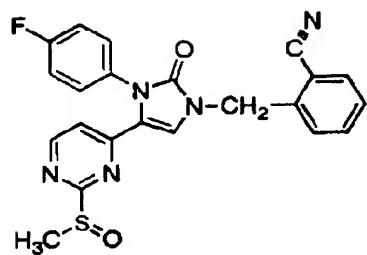
【0244】

mp: 208-211°C (分解)。

【0245】

(2) 前記(1)で得られる化合物930mgを、前記参考例6(1)と同様に処理することにより、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン541mgを得る。

【化64】



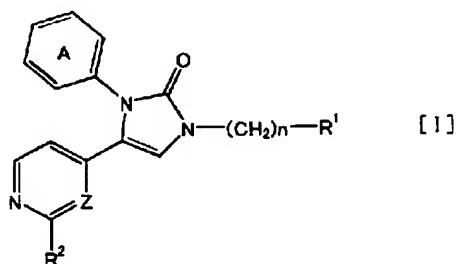
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた p38 MAP キナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な、新規な 4-イミダゾリン-2-オン誘導体を提供するものである。

【解決手段】 一般式 [I]

【化1】



(式中、環Aはハロゲン原子、低級アルコキシル基等から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいベンゼン環、nは0～4、R¹は水素原子、シクロ低級アルキル基、フェニル基、複素環式基等、ZはC H又はN、R²は水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶、又は-CHR⁷R⁸、R³～R⁸は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシル基、低級アルカノイル基、シクロ低級アルキル基、複素環式基、シクロ低級アルキル基置換カルボニル基、複素環式基置換カルボニル基等を表す。)

で示される化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

【選択図】 なし

認定・付与口青幸良

特許出願の番号	特願2001-324029
受付番号	50101557948
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成13年10月23日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年10月22日
-------	-------------

次頁無

(●)

特願 2001-324029

出願人履歴情報

識別番号 [000002956]

1. 変更年月日 1990年 9月20日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
氏名 田辺製薬株式会社